

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## Наклофен (Naklofen)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 кишковорозчинна таблетка містить диклофенаку натрію – 50 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний магнію стеарат,

*оболонка:* гіпромелоза, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), метакрилатний сополімер (тип А), пропіленгліколь, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, гладкі, злегка двоопуклі кишковорозчинні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричнево-жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Диклофенак. Код АТХ М01А В05.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Наклофен містить диклофенак натрію – речовину нестероїдної структури, що чинить виражену протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

*In vitro* диклофенак натрію в концентраціях, еквівалентних тим, що досягаються при лікуванні пацієнтів, не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Хоча абсорбція відбувається повністю, початок дії може бути сповільненим у результаті проходження через шлунок, на що може вплинути прийом їжі, який уповільнює випорожнення шлунка. Середні пікові плазмові концентрації  $1,48 \pm 0,65$  мкг/мл ( $1,5$  мкг/мл  $\approx$  5 нмоль/л) досягаються в середньому через 2 години після застосування таблетки у дозі 50 мг.

*Біодоступність.* Близько половини застосованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект першого проходження); площа під кривою концентрації (AUC) після прийому препарату внутрішньо становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні еквівалентної парентеральної дози.

Фармакокінетичні характеристики препарату не змінюються при повторному застосуванні. Накопичення не відбувається за умови дотримання рекомендованого дозування.

*Розподіл.* Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові становить 99,7 %, з альбуміном – 99,4 %. Диклофенак проникає в синовіальну рідину, де його максимальна концентрація досягається на 2-4 години пізніше, ніж у плазмі крові. Період напіввиведення із синовіальної рідини становить 3-6 годин. Через 2 години після досягнення максимальних концентрацій у плазмі концентрація диклофенаку в синовіальній рідині залишається більш високою; це явище спостерігається протягом 12 годин.

*Метаболізм.* Диклофенак метаболізується частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але головним чином шляхом одноразового і багаторазового гідроксилювання та метоксилювання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

*Виведення.* Загальний системний кліренс диклофенаку з плазмикрові становить  $263 \pm 56$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  СВ). Кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить 1-2 години. Період

напіввиведення з плазми крові чотирьох метаболітів, зокрема двох фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1-3 години. Близько 60 % застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. У незміненому вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом.

*Фармакокінетика в окремих групах хворих.*

*Пацієнти літнього віку.* Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не спостерігався, окрім того факту, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації препарату у плазмі крові, ніж це очікувалося у молодих здорових добровольців.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* У пацієнтів із порушенням функції нирок, які отримували терапевтичні дози, можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, виходячи з кінетики препарату після одноразового застосування. У хворих із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв розрахункові рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових добровольців. Проте в кінцевому підсумку всі метаболіти виводилися із жовчю.

*Пацієнти із захворюваннями печінки.* У хворих на хронічний гепатит або компенсований цироз печінки показники фармакокінетики, метаболізм диклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Запальні і дегенеративні форми ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити);
- больові синдроми з боку хребта;
- ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин;
- гострі напади подагри;
- посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряками, наприклад після стоматологічних та ортопедичних втручань;
- гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея або аднексит;
- як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються вираженим больовим синдромом, наприклад, при фаринготонзиліті, отиті.

Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка сама по собі не є показанням для застосування препарату.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якого іншого компонента препарату.
- Наклофен, як і інші нестероїдні протизапальні препарати, також протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ виникають напади бронхіальної астми, кропив'янка, ангіоневротичний набряк або гострий риніт.
- Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі).
- Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).
- Запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).
- Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень або цереброваскулярних кровотеч.
- Печінкова недостатність.
- Ниркова недостатність.
- III триместр вагітності.
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.
- Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.

- Захворювання периферичних артерій.
- Лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Нижче наведені взаємодії, що спостерігалися із застосуванням препарату Наклофен та/або інших лікарських форм диклофенаку.

*Літій.* При одночасному застосуванні диклофенак може підвищити концентрації літію у плазмі крові.

Рекомендується моніторинг рівнів літію у сироватці крові

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні диклофенак може підвищити концентрації дигоксину в плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину у сироватці крові

*Діуретики та антигіпертензивні засоби.* Як і інші НПЗЗ, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію слід застосовувати із застереженням, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти повинні отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ у зв'язку зі збільшенням ризику нефротоксичності.

*Препарати, що, як відомо, спричиняють гіперкаліємію.* Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі, тому рекомендується вжити застережних заходів. Хоча клінічні дослідження не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому для впевненості, що ніякі зміни в дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендований ретельний моніторинг таких пацієнтів.

Як і інші нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, та кортикостероїди.* Одночасне застосування диклофенаку та інших НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* Супутнє застосування НПЗЗ та СІЗЗС може збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч.

*Антидіабетичні препарати.* Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом з пероральними антидіабетичними засобами і не змінювати їх терапевтичний ефект. Проте є деякі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, вумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування диклофенаку. З цієї причини як застережний захід рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози в крові.

*Метотрексат.* Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. Слід дотримуватись обережності при призначенні НПЗЗ, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до застосування метотрексату, оскільки в таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату в крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли інтервал між застосуванням метотрексату і НПЗЗ, включаючи диклофенак, був у межах 24годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату в результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗЗ.

*Циклоспорин.* Вплив диклофенаку, як і інших НПЗЗ на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину, у зв'язку з цим диклофенак слід застосовувати в нижчих дозах, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин.

*Такролімус.* При застосуванні НПЗЗ з такролімусом можливе підвищення ризику нефротоксичності, що може бути опосередковано через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗЗ та інгібітору кальциневрину.

*Антибактеріальні хінолони.* Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗЗ. Це може спостерігатися у пацієнтів як з епілепсією і судомами в анамнезі, так і без них. Таким чином, слід проявляти обережність при розгляді питання про застосування хінолонів пацієнтам, які вже отримують НПЗЗ.

*Фенітоїн.* При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрацій фенітоїну в плазмі крові у зв'язку з очікуваним збільшенням експозиції фенітоїну.

*Колестипол та холестирамін.* Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

*Серцеві глікозиди.* Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗЗ може посилити серцеву недостатність, зменшити швидкість клубочкової фільтрації і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

*Міфепристон.* НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8-12 днів після прийому міфепристону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити його ефект.

*Потужні інгібітори CYP2C9.* Обережність рекомендується при спільному призначенні диклофенаку з потужними інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення максимальних концентрацій у плазмі крові та експозиції диклофенаку внаслідок пригнічення метаболізму диклофенаку.

### **Особливості застосування.**

#### *Загальні*

Небажаний вплив може бути зведено до мінімуму при використанні Наклофену у найнижчій ефективній дозі за якомога коротший період та необхідності контролювати (полегшувати) симптоми (див. шлунково-кишкові та серцево-судинні ризики нижче).

Слід уникати одночасного застосування Наклофену із системними НПЗЗ, такими як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами. Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку з обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років. Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, можуть спостерігатися алергічні реакції, в тому числі анафілактичні /анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку.

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям Наклофен, як і інші НПЗЗ, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Наклофен, гастрорезистентні таблетки, містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, тяжким дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати Наклофен, гастрорезистентні таблетки.

#### *Вплив на травний тракт*

При застосуванні всіх НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і статися в будь-який час у процесі лікування при наявності або відсутності попереджувальних симптомів або попереднього анамнезу серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, для пацієнтів із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту (ТТ), обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ТТ збільшується з підвищенням дози НПЗЗ, включаючи диклофенак.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій на застосування НПЗЗ, особливо щодо шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик такого токсичного впливу на ТТ, лікування слід розпочинати та підтримувати найнижчими ефективними дозами. Для таких пацієнтів, а також тих, хто потребує супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК/аспирин) або інших лікарських засобів, які мовірно, підвищують ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути питання про

застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі в ТТ).

Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад АСК) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

#### *Вплив на печінку*

Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Наклофен необхідно призначати пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитися. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи диклофенак, рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися.

Під час довготривалого лікування препаратом Наклофен слід призначати регулярне спостереження за функціями печінки та рівнями печінкових ферментів як застережний захід. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки, або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання), застосування препарату Наклофен слід припинити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у разі, якщо Наклофен застосовувати пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

#### *Вплив на нирки*

Оскільки при лікуванні НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків, особливу увагу слід приділити пацієнтам з порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, а також пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг функції нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

#### *Вплив на шкіру*

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ, в тому числі препарату Наклофен, дуже рідко були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз). У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається у більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату Наклофен необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

#### *СЧВ і змішані захворювання сполучної тканини*

У пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

#### *Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти*

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності легкого або помірного ступеня тяжкості необхідним є проведення відповідного моніторингу та надання рекомендацій, оскільки у зв'язку із застосуванням НПЗЗ, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому лікуванні, може бути пов'язано з незначним збільшенням ризику розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано, у разі необхідності застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику-користі в дозуванні не більше 100 мг на добу. Подібну оцінку слід провести перед початком довгострокового лікування пацієнтів з факторами ризику розвитку серцево-судинних явищ (наприклад з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та пацієнтам, які палять).

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних антитромбічних випадків (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), яке може відбутися у будьякий час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

#### *Вплив на гематологічні показники*

При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗЗ, рекомендується моніторинг повного аналізу крові.

Наклофен може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

#### *Астма в анамнезі*

У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо такими, що пов'язані з алергічними, подібними до ринітів, симптомами) частіше виникають реакції на НПЗЗ, такі як загострення астми (так звана непереносимість анальгетиків/анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим щодо таких пацієнтів рекомендовано спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями на інші речовини, такими як висипання, свербіж або кропив'янка.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗЗ можуть спровокувати розвиток бронхоспазму при застосуванні пацієнтам, які страждають на бронхіальну астму, або пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі.

#### *Фертильність у жінок*

Застосування препарату Наклофен може призвести до порушення фертильності у жінок і не рекомендується жінкам, які прагнуть завагітніти. Щодо жінок, які можуть мати труднощі із зачаттям або які проходять дослідження з приводу безпліддя, слід розглянути питання про відміну препарату Наклофен.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### *Вагітність.*

У I і II триместрах вагітності препарат Наклофен можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода і лише в мінімальній ефективній дозі, тривалість лікування повинна бути настільки коротка, наскільки це можливо. Як і у разі застосування інших НПЗЗ, препарат протипоказаний в останні 3 місяці вагітності (можливе пригнічення скорочувальної здатності матки і передчасне закриття артеріальної протоки у плода).

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на перебігу вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад був збільшений з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.

Не виключено, що ризик збільшується з дозою і тривалістю лікування. Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати та летальності ембріона/плода.

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи. Якщо Наклофен застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або у III триместрі вагітності, доза препарату повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

У III триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід таким чином:

- серцево-легенева токсичність (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функцій нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніоном.

На матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

- можливі подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при дуже низьких дозах;
- гальмування скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Отже, Наклофен протипоказаний у III триместрі вагітності.

#### *Годування груддю.*

Як і інші НПЗ, диклофенак у незначній кількості проникає у грудне молоко. У зв'язку з цим Наклофен не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля.

#### *Фертильність у жінок.*

Як і інші НПЗ, Наклофен може негативно впливати на жіночу фертильність, тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми із зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни препарату Наклофен.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пацієнтам, у яких під час терапії препаратом Наклофен виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

#### *Спосіб застосування та дози.*

Для того, щоб мінімізувати небажані ефекти, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Таблетки бажано приймати перед вживанням їжі, запиваючи рідиною, їх не можна ділити або розжовувати.

Початкова доза препарату зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподіляють на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості суглобів лікування гастрорезистентними таблетками Наклофен можна доповнити призначенням ректальних супозиторіїв Наклофен перед сном. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг.

При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, в цілому вона становить 50-150 мг. Початкова доза може становити 50-100 мг на добу, при необхідності її можна збільшити протягом кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 200 мг/добу. Застосування препарату слід розпочинати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

*Пацієнти літнього віку:* хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату Наклофен не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, нестероїдні протизапальні препарати слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам літнього віку, які, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку або для пацієнтів з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗЗ.

#### *Діти.*

Препарат не застосовувати дітям через високий вміст діючої речовини.

#### *Передозування.*

*Симптоми.* Немає типової клінічної картини передозування диклофенаку. Симптомами передозування диклофенаку можуть бути головний біль, нудота, біль в епігастрії, блювання, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, кома, сонливість, збудження, шум у вухах, судоми. У випадку значного отруєння можливі гостра ниркова недостатність і пошкодження печінки.

*Лікування.* Лікування гострого отруєння НПЗЗ полягає у застосуванні підтримуючої і симптоматичної терапії. Підтримуюче і симптоматичне лікування показане при таких ускладненнях як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і пригнічення дихання. Малоймовірно, що форсований діурез, гемодіаліз або гемоперфузія виявляться корисними для виведення НПЗЗ, оскільки активні речовини цих препаратів значною мірою зв'язуються з білками плазми і піддаються інтенсивному метаболізму.

Протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату перорально слід розглянути можливість застосування активованого вугілля. Крім того, у дорослих слід розглянути можливість промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної кількості препарату. При частих або тривалих судомах необхідно внутрішньовенно ввести діазепам. З урахуванням клінічного стану пацієнта можуть бути показані інші заходи. Лікування симптоматичне.

#### *Побічні реакції.*

Побічні ефекти, що можуть виникнути під час вживання диклофенаку, класифіковані в наступні групи згідно з їх частотою:

- дуже часто > 1/10;
- часто > 1/100, < 1/10;
- нечасто > 1/1000, < 1/100;
- рідко > 1/10000, < 1/1000;
- дуже рідко < 1/10000, включаючи окремі випадки;
- частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Нижчезазначені небажані ефекти включають явища, про які повідомлялося за умов короткострокового або довготривалого застосування препарату.

*З боку крові та лімфатичної системи:* дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, включаючи гемолітичну анемію та апластичну анемію, агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:* рідко – гіперчутливість, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію і шок); дуже рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*Психічні порушення:* дуже рідко – дезорієнтація, депресія, безсоння, дратівливість, нічні кошмари, психотичні порушення.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; рідко – сонливість; дуже рідко – парестезії, порушення пам'яті, судоми, занепокоєння, тремор, асептичний менінгіт, розлади смаку, інсульт; частота невідома – сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездужання.

*З боку органів зору:* дуже рідко – зорові порушення, затуманення зору, диплопія; частота невідома – неврит зорового нерва.

*З боку органів слуху та лабіринту:* часто – вертиго; дуже рідко – дзвін у вухах, розлади слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* дуже рідко – відчуття серцебиття, біль у грудях, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* рідко – астма (включаючи задишку); дуже рідко – пневмоніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, анорексія; рідко – гастрит, шлунково-кишкова кровотеча (криваве блювання, мелена, діарея з домішками крові), виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею чи перфорацією (іноді летальні, особливо у хворих літнього віку); дуже рідко – коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит (включаючи виразковий стоматит), глосит, порушення функції стравоходу мембранні стриктури, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – підвищення рівня трансаміназ; рідко – гепатит, жовтяниця, розлади печінки; дуже рідко – блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часто – висипання; рідко – кропив'янка; дуже рідко – висипання у вигляді пухирів, екзема, еритема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), ексфоліативний дерматит, випадання волосся, реакції фоточутливості, пурпура, у т. ч. алергічна, свербіж.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* дуже рідко – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, папілярний некроз нирки.

*Загальні порушення:* рідко – набряк

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* дуже рідко – імпотенція.

Дані клінічних досліджень та епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту) пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

Якщо матимуть місце важкі побічні ефекти, то лікування слід припинити.

**Термін придатності.** 5 років.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.



**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, СловеніяŠmarjška cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia